

На правах рукописи

**ПЕТУХОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**

**СИНТЕЗ, ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА  
И СВОЙСТВА СЕМИЧЛЕННЫХ АЦЕТАЛЕЙ ПИРИДОКСИНА**

02.00.03 – Органическая химия.

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

КАЗАНЬ - 2004

Работа выполнена в отделе стереохимии Химического института им. А. М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Штырлин Ю. Г.

Научный консультант: доктор химических наук,  
профессор  
Климовицкий Е.Н.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор  
Племенков В.В.  
доктор химических наук,  
профессор  
Бредихин А. А.

Ведущая организация: Казанский государственный  
технологический  
университет им. С.М.Кирова

Защита состоится « 16 » декабря 2004 г. в 14.00 ч. на заседании специализированного диссертационного Совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: ул. Кремлевская, 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан « 16 » ноября 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета,  
кандидат химических наук

Шайдарова Л. Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Исследование влияния структуры соединений, в том числе и пространственной, на свойства и химическое поведение молекул является одной из фундаментальных проблем химии.

В течение последних десятилетий в НИХИ им. А.М. Бутлерова Казанского университета на примере семичленных 1,3-диоксациклопентенов с планарным фрагментом было показано, что они реализуются в двух формах - кресло и твист с заселенностями форм, зависящими от объема заместителя при ацетальном атоме углерода и определены факторы, определяющие их реакционную способность в широком круге процессов сложного типа.

Представлялось целесообразным направить дальнейшие усилия в этой области на использование установленных закономерностей в поиске практически полезных соединений для различных отраслей науки и техники.

В качестве модельных соединений были выбраны ацетали и кетали витамина В<sub>6</sub>, одного из ключевых витаминов, вовлеченных в метаболизм, с порядка 60 ферментами, в процессы трансаминирования, декарбоксилирования, рацемизации аминокислот и др.

К началу настоящей работы использование узкого круга ацеталей пиридоксина ограничивалось лишь вариантом защиты гидроксиметильных групп в синтезе различных соединений и отсутствовали данные об их пространственном строении и свойствах.

**Цель настоящей работы** заключалась в синтезе широкого круга ацеталей и кеталей пиридоксина, их производных, установлении закономерностей пространственного строения и изучении химических, физических и биологических свойств *in vitro* и *in vivo*.

**Научная новизна.** Впервые синтезировано 47 новых производных пиридоксина. Установлены факторы, определяющие пространственное строение семичленного гетероцикла в зависимости от природы заместителей у фенольного атома кислорода и ацетального углерода. Впервые изучены свойства ацеталей и кеталей в процессах межмолекулярного переноса заряда при УФ-облучении, в ферментативных процессах на примере холинэстеразы, бактериостатическая активность и нелинейно-оптические свойства.

**Практическая значимость.** Полученные в работе соединения могут представлять интерес в качестве лазерных преобразователей и лекарственных препаратов.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены: на I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000 г.), IX-ой Всероссийской конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 2000 г.), 1-ой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001 г.), V-ой молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002 г.), XVII-м Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.), VII-й молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 1 статья, 1 работа в сборнике научных трудов и тезисы 6 докладов на конференциях различного уровня.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 168 страницах, содержит 19 таблиц, 14 схем, 20 рисунков и состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы из 191 наименований и приложения на 9 страницах.

В обзоре литературы, приведенном в первой главе, кратко рассмотрены химия группы витамина В<sub>6</sub>, стереохимия конформационно неоднородных семичленных ацеталей с планарным фрагментом. Здесь же изложены современные представления о влиянии среды на термодинамику конформационных равновесий, реакционную способность равновесных систем, сведения о молекулярных органических кристаллах с нелинейно-оптическими свойствами.

Вторая глава представляет собой обсуждение полученных результатов. В первом разделе приведено описание методов получения семичленных ацеталей, кеталей пиридоксина и некоторых их производных. Во втором разделе представлены данные теоретического изучения стереохимии ацеталей, кеталей пиридоксина и экспериментального исследования производных в кристаллической и конденсированных фазах. В третьем разделе приведены данные о влиянии растворителей на электронные спектры поглощения ацеталей витамина В<sub>6</sub>. В четвертом разделе обсуждаются результаты исследования по генерации второй гармоники лазерного излучения различными производными пиридоксина. В пятом и шестом разделах представлены данные о физиологической активности некоторых производных пиридоксина на примере бактериостатических свойств и антихолинэстеразного действия *in vitro* и *in vivo*.

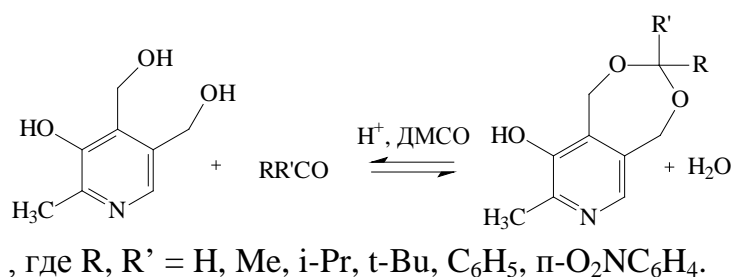
Третья глава содержит описание экспериментальной части работы.

В приложении приведены сводные таблицы координат атомов соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез замещенных ацеталей пиридоксина.

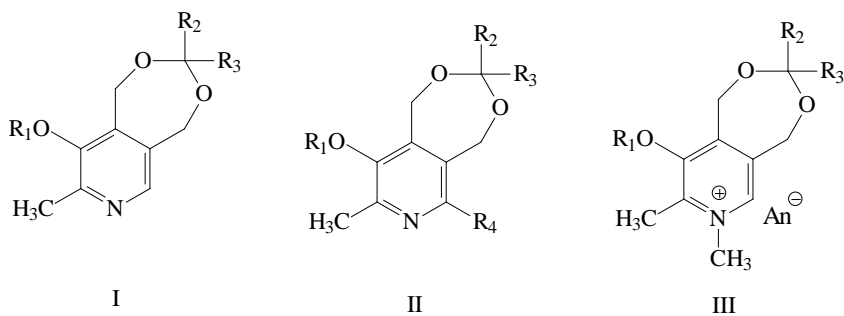
Нами разработан удобный способ синтеза различных моно- и дизамещенных ацеталей пиридоксина путем конденсации пиридоксина с альдегидами и кетонами в среде абсолютного ДМСО, высушенного над молекулярными ситами 4Å.



В отличие от известных в литературе методик синтеза по данному способу удастся получать продукты со стерически загруженными карбонильными соединениями в мягких условиях и с высокими выходами (60-70%). При конденсации с замещенными ароматическими альдегидами, наряду с семичленным ацеталем, образуется и шестичленный.

По известным методикам получены ароматические и алифатические простые и сложные эфиры пиридоксина, пиридиниевые соли.

Арилзамещенные простые эфиры получены алкилированием фенолятов ацеталей арилгалогенидами в среде абсолютного диметилсульфоксида или диметилформамида. Реакции протекают мягко и с высокими выходами (70-95%).



I. (a)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = H$ ; (б)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (в)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (г)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ; (д)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C(CH_3)_3$ ; (е)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = H$ ; (ж)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (з)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (и)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ; (к)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C(CH_3)_3$ ; (л)  $R_1 = C_{14}H_{13}O_2$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (м)  $R_1 = C_{14}H_{13}O_2$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ; (н)  $R_1 = C_6H_5CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (о)  $R_1 = C_6H_5CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (п)  $R_1 = C_6H_5CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C(CH_3)_3$ ; (р)  $R_1 = p-O_2NC_6H_4CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (с)  $R_1 = p-O_2NC_6H_4CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (т)  $R_1 = p-FC_6H_4CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (у)  $R_1 = p-FC_6H_4CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (ф)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (х)  $R_1 = 2,4-(O_2N)_2C_6H_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (ц)  $R_1 = 2,4-(O_2N)_2C_6H_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (ч)  $R_1 = 2,4-(O_2N)_2C_6D_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (ш)  $R_1 = 4,5-C_6H_2N_3O_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (щ)  $R_1 = 4,7-C_6H_2N_3O_3$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (э)  $R_1 = 4,7-C_6H_2N_3O_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ; (ю)  $R_1 = 2,4,6-(O_2N)_3C_6H_2$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ;

II. (a)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = Br$ ; (б)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = CH_2OH$ ; (в)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = CH_2N(CH_3)_2$ ; (г)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = CH_2N(CH_3)_2$ ; (д)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ,  $R_4 = CH_2N(CH_3)_2$ ; (е)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4SO_2NH_2$ ; (ж)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4SO_2NH_2$ ; (з)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4SO_2NH-2,6$ -диметокси-пиридинил; (и)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4SO_2NH-2,6$ -диметокси-пиридинил; (к)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4NO_2$ ; (л)  $R_1 = C_6H_5CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = Br$ ; (м)  $R_1 = Na$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = p-N=N-C_6H_4SO_2NH_2$ ;

III. (a)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = H$ ,  $An = J$ ; (б)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = J$ ; (в)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = J$ ; (г)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ,  $An = J$ ; (д)  $R_1 = CH_3CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C(CH_3)_3$ ,  $An = J$ ; (е)  $R_1 = p-O_2NC_6H_5CO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = J$ ; (ж)  $R_1 = 2,4-(O_2N)_2C_6H_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = J$ ; (з)  $R_1 = 2,4,6-(O_2N)_3C_6H_2$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = J$ ; (и)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = H$ ,  $An = Br$ ; (к)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = Br$ ; (л)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $An = Br$ ; (м)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH(CH_3)_2$ ,  $An = Br$ ; (н)  $R_1 = (CH_3)_2NCO$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C(CH_3)_3$ ,  $An = Br$ .

Полученные новые продукты представляют собой кристаллические вещества с высокой температурой плавления (до 200 °C). Структура их подтверждена данными ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ -спектроскопии, элементным анализом, а в некоторых случаях - методом РСА.

## **2. Стереохимия ацеталей и кеталей пиридоксина.**

### **2.1. Теоретическое изучение пространственной структуры ацеталей и кеталей пиридоксина.**

Стереохимия полученных соединений на первом этапе была изучена в рамках полуэмпирического расчетного метода AM1 (табл.1.).

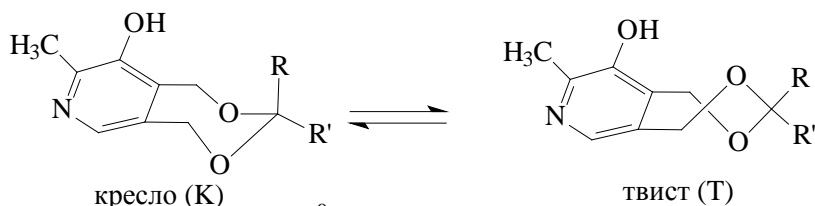
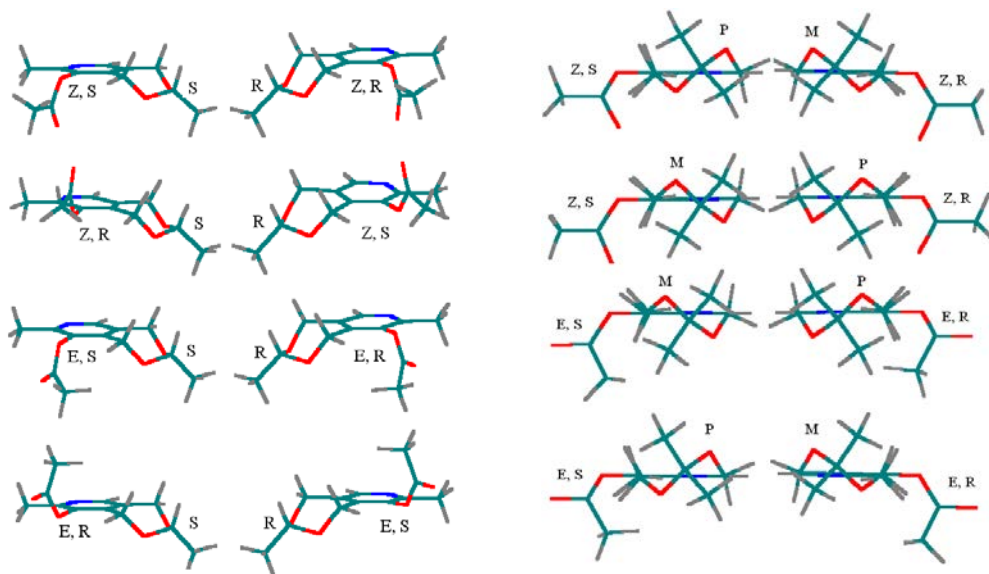


Таблица 1. Теплоты образования ( $\Delta H_f^0$ , ккал/моль) 3-R,R'-замещенных 1,5-дигидро-8-метил-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридин-9-олов по данным метода AM1.

Заместитель		$\Delta H_f^0$ , кресло	$\Delta H_f^0$ , твист
R	R'		
H	H	-105,6	-106,4
H	Me	-108,1	-108,1
H	t-Bu	-120,3	-119,6
Me	Me	-107,6	-110,4

Полученная картина хорошо согласуется с общими закономерностями для семичленных ацеталей с различными планарными фрагментами - сосуществуют две формы кресло и твист, причем с ростом объема заместителя доля первой формы увеличивается.

При переходе к замещенным по фенольному атому кислорода соединениям картина значительно усложняется. В этом случае, вследствие стерических затруднений со стороны орто-заместителей – метильной группы и метиленового фрагмента, вращение заместителя вокруг связи C(пиридин)-O уже не является свободным. И следует принимать во внимание следующие элементы хиральности: в случае монозамещенных – стереогенный атом (ацетальный атом углерода), в конформации твист – помимо этого и хиральность спирального типа, а также конформационную стереогенную ось Ar-CO. Это приводит к возможности существования 16 стереоизомерных структур.



Рядом с каждой возможной структурой приведены конфигурации элементов хиральности в соответствии с номенклатурой Кана-Ингольда-ПРЕЛОГА. В случае

монозамещенных соединений R,S-конфигурация относится к стереогенному центру, а P,M - к спиральному типу конформации твист. R,S характеризует расположение заместителя относительно стереогенной конформационной оси, E,Z - конфигурацию карбонильной группы относительно плоскости пиридинового цикла.

Результаты расчетов относительной устойчивости пространственных изомеров ацетатов 3-замещенных ацеталей пиридоксина представлены в табл.2.

Таблица 2. Относительная устойчивость ( $\Delta H_f^0$ , ккал/моль) пространственных изомеров 3-замещенных 1,5-дигидро-8-метил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридинов по данным метода AM1.

Заместители R,R'	Конформация	Конфигурация				$\Delta H_f^0$ , min
		ZRS ZSR	ZSS ZRR	ERS ESR	ESS ERR	
H, Me	K	1.28	1.48	4.82	2.73	-140.88
	T	0.03	0	2.71	2.31	
H, t-Bu	K	0.56	0.69	4.00	2.03	-152,25
	T	0.10	0	2.64	2.48	
		ZRM ZSP	ZRP ZSM	ERM ESP	ERP ESM	
H, H	T	0	0.05	2.36	2.80	-137.74
Me, Me	T	0	0.03	2.22	2.69	-141.79
		(ZS)	(ZR)	(ES)	(ER)	
H, H	K	0.83	0.64	4.20	4.20	-137.74

Из данных таблицы следуют три главных вывода. Во-первых, во всех случаях Z-изомер (характеризующий расположение карбонильной группы относительно плоскости пиридинового кольца) значительно стабильнее E-изомера на 2,0 - 4,8 ккал/моль. Во-вторых, для конформаций твист энергии образования конфигурационных изомеров очень близки и несколько различаются (в пределах 0,1-0,2 ккал/моль) для конформаций кресло. В-третьих, наиболее стабильной является конформация твист семичленного цикла независимо от объема заместителя у атома углерода. Если первый вывод является довольно ожидаемым и не противоречит большому массиву имеющихся на сегодняшний день экспериментальных данных, второй - тоже, по причине значительной удаленности заместителя при атоме кислорода от семичленного гетероциклического фрагмента, то третий - в корне противоречит экспериментальным данным. Последнее обстоятельство и послужило основной причиной дальнейшего более глубокого изучения.

В молекулах с несколькими осями вращения, имеющих разные потенциальные барьеры  $V$  и подвергающихся репульсивным взаимодействиям между вращающимися группами атомов, по-видимому, должна существовать скоррелированность их конформационных состояний. Другими словами, при введении объемной группы в молекулу, в которой сосуществуют разные формы с близкими энергиями образования, в новом соединении может произойти ананкоммерный сдвиг в сторону той конформации, которая оказывает минимальное воздействие на внутреннее вращение введенного фрагмента.

С целью проверки этого предположения было проведено изучение потенциальных функций внутреннего вращения нерегулярных роторов вокруг  $\text{Ar}-\text{O}$  связи (рис. 1,2).

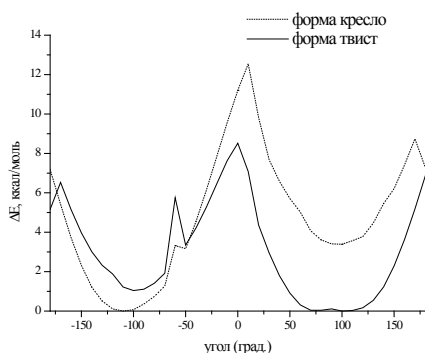


Рис.1. Потенциальная функция внутреннего вращения вокруг  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$  связи, рассчитанная методом AM1 для 1,5-дигидро-8-метил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина в формах кресло и твист.

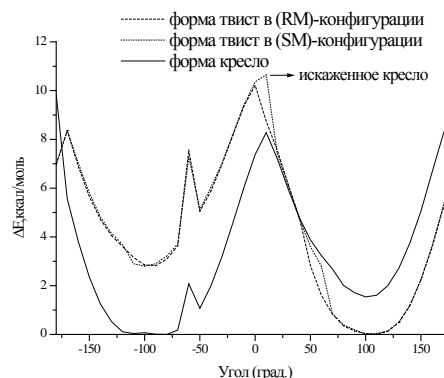
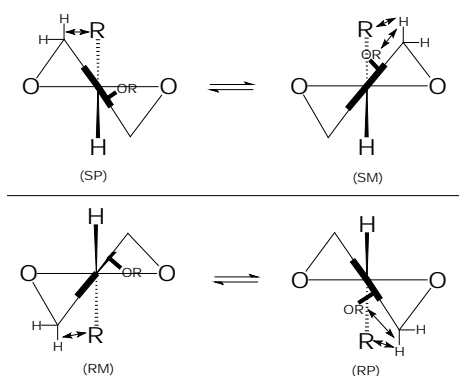


Рис.2. Потенциальная функция внутреннего вращения вокруг  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$  связи, рассчитанная методом AM1 для 1,5-дигидро-3,8-диметил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина в (RM)- и (SM)- формах твист и форме кресло.

Барьер вращения ацетильной группы для формаля в форме кресло составляет 12,5 ккал/моль и на целых 4 ккал/моль превышает таковой для формы твист. Аналогичные результаты, но уже с обратным знаком, наблюдаются для метилзамещенного ацеталья - барьер вращения в форме кресло составляет 9,6 ккал/моль, а для формы твист в (SM)-конфигурации - 10,7 ккал/моль и на 0,4 ккал/моль превышает таковой для (RM)-конфигурации. При вращении ротора в (SM)-конфигурации в точке максимума функции потенциальной энергии происходит изменение конформации твист в сторону искаженного кресло (е).

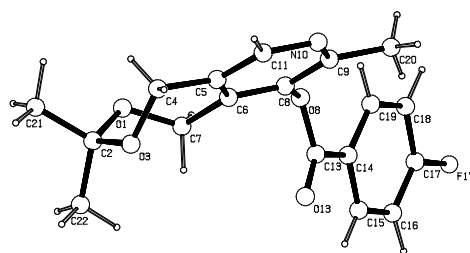
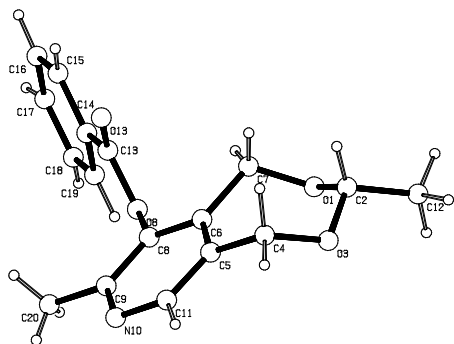


В паре оптических антиподов (SM и RP) заместители R и OR заслоняют метиленовые протоны, что подтверждает высказанное выше предположение о том, что энергия репульсивных взаимодействий вращающейся ацетильной группы существенно зависит от пространственного расположения орто-метиленовых протонов семичленного цикла, которые в свою очередь испытывают напряжение и со стороны заместителей у ацетального атома углерода.



## 2.2. Стереохимия производных семичленных ацеталей и кеталей в кристаллическом состоянии

В работе методом рентгеноструктурного анализа изучено строение двенадцати простых и сложных эфиров производных пиридоксина. Ниже приведена геометрия молекул бензоатов метилзамещенного ацеталя и диметилзамещенного кеталя пиридоксина.



Общая оценка геометрических параметров показала, что длины связей и валентные углы являются обычными для семичленных ацеталей. Диметилзамещенный кеталь реализуется в форме твист, а метилзамещенный – в форме кресло. Сложноэфирная группа расположена ортогонально, а карбонильная - в Z-конфигурации относительно пиридинового цикла.

## 2.3. Строение семичленных ацеталей и кеталей в конденсированной фазе.

Представлялось целесообразным перейти к изучению стереохимии в жидкой фазе путем сопоставления полученных данных в кристаллическом состоянии с данными в жидкой фазе. Для решения подобной задачи удобным является метод ИК-спектроскопии (рис. 3,4).

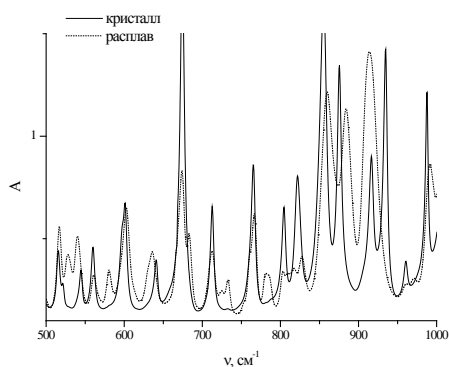


Рис.3. ИК-спектры кристалла и расплава 1,5-дигидро-3,8-диметил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина.

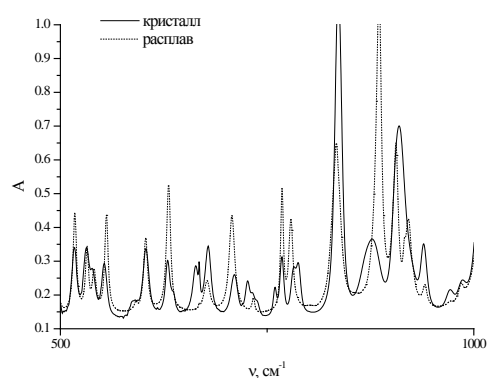


Рис.4. ИК-спектры кристалла и расплава 1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина.

В ИК-спектрах соединений при переходе от твердой фазы к расплаву спектральная картина практически не изменяется - имеет место лишь изменение относительной интенсивности полос и небольшой сдвиг в ту или другую сторону. Подобное характерно для любых соединений, находящихся в разных фазовых состояниях и не дает оснований для заключения об их конформационной неоднородности в жидкой фазе. Окончательный ответ был получен после привлечения метода динамической ЯМР  $^1\text{H}$ - спектроскопии (рис. 5,6).

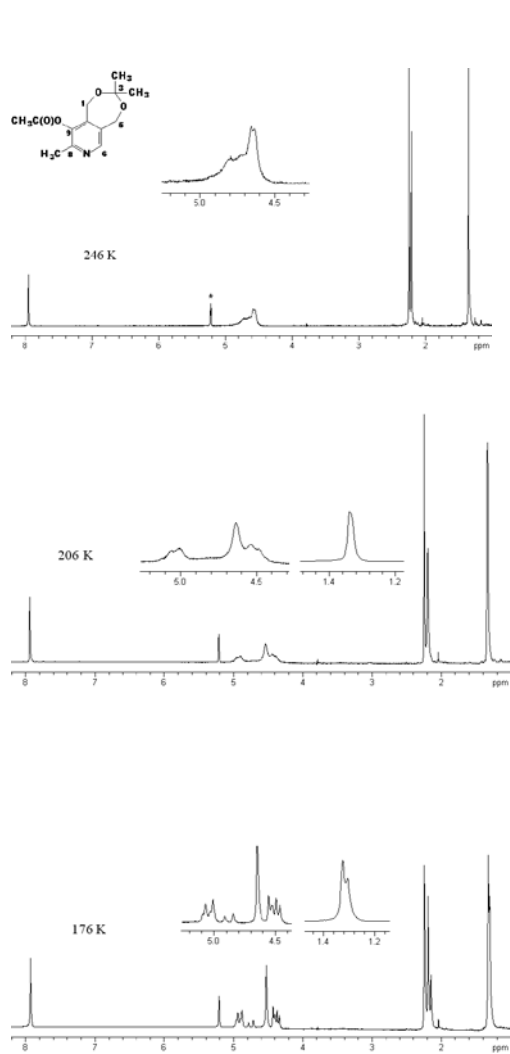


Рис.5. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1,5-дигидро-3,3,8-триметил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина в смеси  $\text{CS}_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2$  (1:1 об.) при различных температурах.

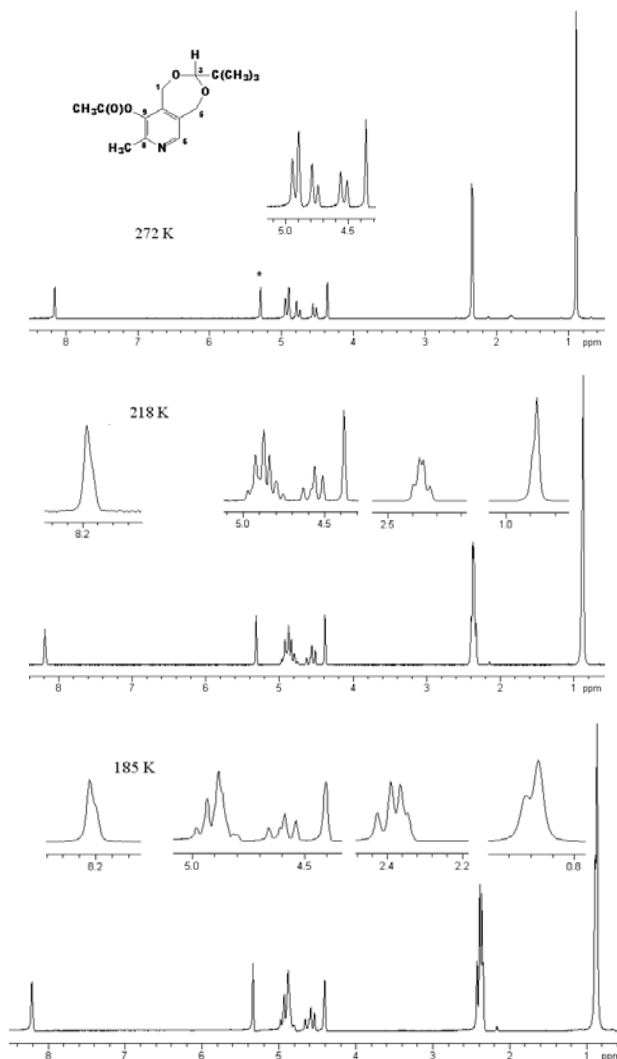


Рис.6. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1,5-дигидро-3-трет-бутил-8-метил-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридина в смеси  $\text{CS}_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2$  (1:1 об.) при различных температурах.

С понижением температуры наблюдается один общий для формалия и диметилкетала процесс, в котором происходит “вымораживание“ сигналов бензильных протонов при  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^5$  атомах углерода семичленного цикла, проявляющихся в виде двух АВ-систем с одинаковыми заселенностями. При этом протоны при ацетальном атоме углерода и метильные группы проявляются в виде синглета, что свидетельствует о симметрии

ацетального фрагмента ( $C_2$ ), присущей только форме твист. При дальнейшем понижении температуры для диметилзамещенного соединения имеет место второй процесс, который приводит к “вымораживанию” сигналов метильных групп при  $C^3, C^8$  и метильной группы ацильного фрагмента молекулы. Заселенность изменяется от 1:1 до 2:1. Одновременно, происходит удвоение сигналов бензильных протонов с образованием четырех АВ-квадруплетов. Для формала же второй процесс отсутствует, по-крайней мере, в доступном для исследования рабочем интервале температур до  $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Параметры “вымороженных” спектров приведены в табл.3.

Как видно из таблицы неэквивалентности бензильных протонов и их химические сдвиги попарно близки для монозамещенных соединений, в то время как для кетала и формала параметры несколько иные. Эти данные, вкупе со всем вышесказанным, позволяют однозначно утверждать, что незамещенное и диметилзамещенное соединения в растворах существуют только в энантиомерных Р- и М-конформациях спирального типа (твист), а монозамещенные - в форме кресло. Данные теоретического изучения и ИК-спектроскопии, как минимум, не противоречат этому заключению. Таким образом, первый динамический процесс следует отнести к типу процессов конформационной энантиотопомеризации. Что же касается второго процесса для кетала и единственного для монозамещенных ацеталей, то в этом случае имеет место диастереотопомеризация структур, различающихся конфигурацией заместителя у фенольного атома кислорода.

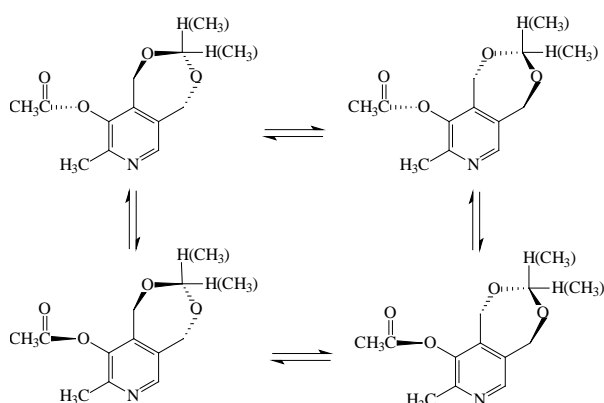


Рис.7. Схема процессов конформационной энантиотопомеризации и диастереотопомеризации ацетатов формала и кетала.

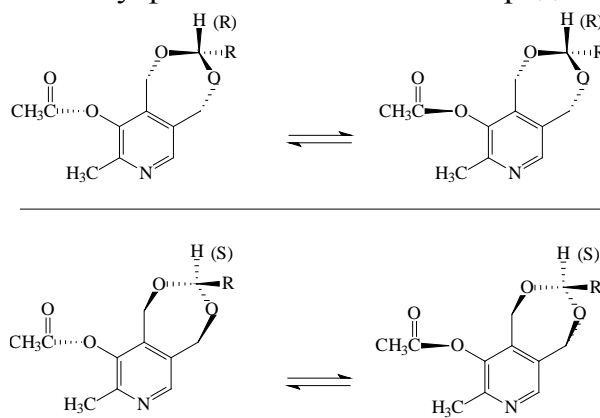


Рис. 8. Схема процесса диастереотопомеризации ацилированных монозамещенных ацеталей.

Для алкилированных аналогов наблюдается та же спектральная картина, за тем исключением, что барьеры активации первого и второго процессов становятся несколько выше. Этот факт можно объяснить, на наш взгляд, хорошо известным “эффектом поддержания”, в котором орто-заместители, вследствие стерического отталкивания, оказывают дополнительные репульсивные воздействия на соседние группы ротора.

Таблица 3. Параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ , Гц) 3-замещенных 1,5-дигидро-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридинов в  $\text{CS}_2\text{-CD}_2\text{Cl}_2$  (1:1 об.).

Заместители	T, K	$\text{C}^6\text{-H}$	$\text{H-C}^1\text{-H}; \text{H-C}^5\text{-H} (-^2J, \text{H}_\text{AH}_\text{B})$	$\text{CH}_3\text{CO}$	$\text{C}^3\text{-H} (^3J)$	$\text{C}^3\text{-CH}_3(^3J)$	$\text{C}^8\text{-CH}_3$
H, Me	280	8.18	4.63; 4.94 (15.0) 4.81; 4.87 (15.4)	2.38	5.13 (5.2)	1.31(5.2)	2.30
	188 <sup>a)</sup>	8.29	4.76; 4.87 (15.7)	2.46	5.19 (5.1)	1.30 (5.1)	2.33
		8.26	4.65; 4.97 (15.3) 1.3		5.18 (5.1)		2.31
			4.90; 5.00 (14.5) 1 4.87; 4.99 (14.5)				
H, i-Pr	293	8.08	4.83; 4.54 (15.4) 4.71; 4.90 (14.3)	2.32	4.43(7)	0.94(7)	2.31
	193	8.14	4.73; 4.89 (15.0)	2.376	4.46(7)	0.92(7)	2.33
		8.12	4.51; 4.73 (15.7) 1.3	2.383	4.49(7)	0.95(7)	2.34
			4.76; 4.89 (14.8) 1 4.61; 4.89 (15.7)				
H, t-Bu	283	8.15	4.55; 4.93 (14.6) 4.77; 4.93 (14.4)	2.34	4.36	0.90	2.34
	185	8.22	4.82; 4.91 (14.5)	2.40	4.41	0.87	2.37
		8.21	4.84; 4.91(14.5) 2	2.43		0.89	2.35
			4.63; 4.95 (14.8) 1 4.82; 4.92 (14.5)				
H, H	293	8.08	4.69; 4.91	2.38	4.82	-	2.33
	185	8.11	4.58; 4.82 (13.8) 4.91; 4.96 (5.5)	2.38	4.84		2.33
Me, Me	298	8.02	4.76; 4.64	2.30	-	1.43	2.28
	176	8.05	4.65 (с.)	2.37		1.45	2.32
			4.52; 5.04 (15.0) 2	2.36		1.43	2.27
			4.50; 5.06 (15.5) 1 4.88; 4.52 (17.2)				

Примечание: а) Верхняя строка соответствует сигналам доминирующей формы.

В табл.4. приведены рассчитанные по полной форме линий экспериментальные барьеры активации в сопоставлении с барьерами внутреннего вращения роторов по данным метода АМ1.

Таблица 4. Экспериментальные ( $\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль) и рассчитанные методом АМ1 барьеры внутреннего вращения (V, ккал/моль) соединений I(е-к) и III(б,в).

Соединение	$\Delta G^\ddagger$	V
I(е)	12.2 (цикл)	Твист 8.6
I(ж)	12.8 (ротор)	Твист 10.3; Кресло 8.9
I(з)	9.3 (ротор)	9.9
I(и)	13.4 (ротор)	13.6
I(к)	-	12.5
III(б)	13.5 (ротор)	13.0
III(в)	13.9 (цикл)	10.2

### **3. УФ-спектроскопические свойства 3-R,R'-замещенных иодметилированных производных пиридоксина.**

Поскольку соединения III(б-д) структурно подобны N-этил-4-карбоксиметилпиридиний иодиду, положенному в основу УФ-спектроскопической Z-шкалы полярности растворителей, представлялось целесообразным изучить свойства растворов этих соединений методом УФ-спектроскопии.

В табл. 5 приведены значения молярных энергий электронного перехода с межмолекулярным переносом заряда (МПЗ) растворов 3-R,R'-замещенных иодметилированных производных в различных растворителях и параметры Z Косовера.

Таблица 5. Молярные энергии электронного перехода ( $E_T$ , ккал/моль) с МПЗ растворов 3-R,R'-замещенных 1,5-дигидро-9-ацетилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридиний иодидов в различных растворителях и параметры Z Косовера. T=298K,  $\mu=0,1$  (LiClO<sub>4</sub>).

Растворитель	E <sub>T</sub>				Z
	R,R'				
	H, CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
Вода	87.30±0.03	89.07±0.06	87.70±0.08	87.31±0.05	94.6
Этанол	86.06±0.15	86.14±0.03	-	-	79.6
Ацетонитрил	82.70±0.10	83.47±0.04	-	83.19±0.10	71.3
ДМСО	82.13±0.02	82.82±0.05	81.50±0.01	80.11±0.03	71.1
ДМФА	82.04±0.03	82.65±0.02	-	81.11±0.03	68.4
Хлороформ	77.04±0.02	77.06±0.02	-	-	63.2

Регрессионный анализ в рамках метода МНК показал отсутствие для всех соединений корреляций величин  $E_T$  с параметрами Z Косовера ( $r < 0.9$ ). В то же время имеет место попарная корреляция отличного качества величин  $E_T$  кеталей (IIIг) в конформации твист гетероцикла и соответствующих величин для метилзамещенного ацеталей (IIIб) в форме кресло. Как следует из корреляционного уравнения чувствительность реакционных серий для обоих соединений с различной пространственной архитектурой практически одинакова.

$$E_T(\text{IIIв}) = (-8.01 \pm 5.82) + (1.11 \pm 0.07) \cdot E_T(\text{IIIб}),$$

$$r=0.992; s=0.57; n=6$$

Аналогичная процедура между двумя реакционными сериями с одинаковой конформацией гетероцикла (кресло), но с существенно различающимся объемом заместителя у ацетального атома углерода, привела к корреляции плохого качества.

$$E_T(\text{IIIд}) = (-9 \pm 19) + (1.1 \pm 0.2) \cdot E_T(\text{IIIв}),$$

$$r=0.941; s=1.12; n=5$$

Из этих данных можно сделать вывод, что определяющую роль играют эффекты заместителей (стерические и/или индуктивные).

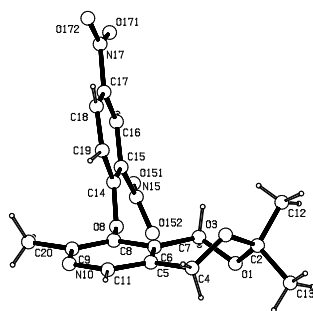
#### **4. Исследование нелинейно-оптических свойств производных пиридоксина.**

Очевидная новизна исследования в этой области заключалась в том, что, до нашего исследования, для гарантированного получения нецентросимметричных кристаллических структур использовали только соединения с единственным элементом хиральности – стереогенным центром. В нашем случае появляется возможность исследования кристаллических соединений с новым элементом хиральности, а именно, спирального типа, который имеет место в конформации твист. Для сопоставления логично было использовать монозамещенные ацетали, которые имеют стереогенный центр и реализуются в конформации кресло.

Исследования проведены методом порошковой генерации второй гармоники (ГВГ) лазерного излучения (1064 нм).

Из 25 исследованных соединений способностью к ГВГ обладают только четыре. При этом для двух из них наблюдаются побочные фотохимические процессы. Этот существенный недостаток отсутствовал только для кеталей I(о) и I(ц), семичленный цикл которых имеет конформацию твист. Эффективность ГВГ последнего находится на уровне м-нитроанилина.

Геометрия молекулы представлена ниже.



Динитрофенильный фрагмент располагается практически ортогонально к плоскости пиридинового кольца, а орто-нитро-группа находится в Е-конфигурации по отношению к плоскости пиридина.

#### **5. Бактериостатическая активность сульфаниламидных производных.**

В соответствии с поставленной задачей на этом этапе работы была изучена бактериостатическая активность ацеталей пиридоксина, несущих в 6-м положении сульфаниламидный фрагмент. Минимальные подавляющие концентрации были получены методом серийных разведений в агаре в КНИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ.

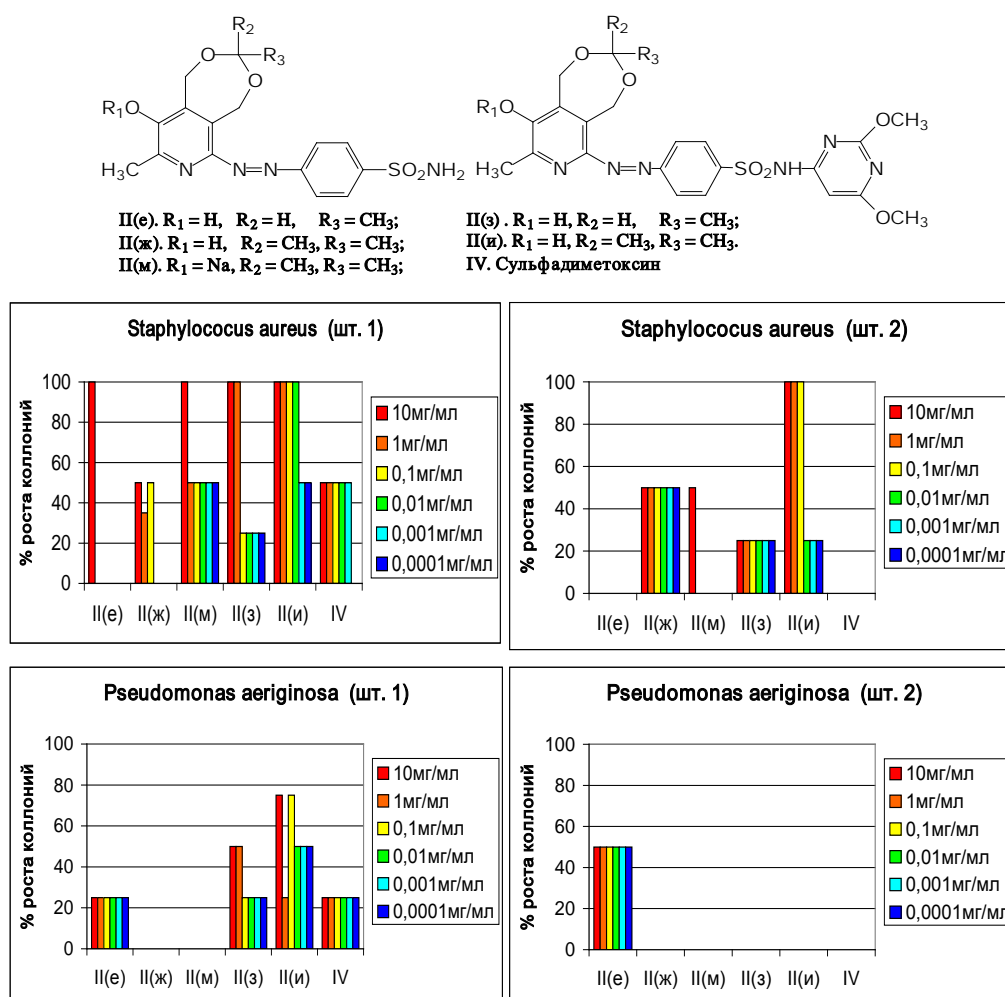


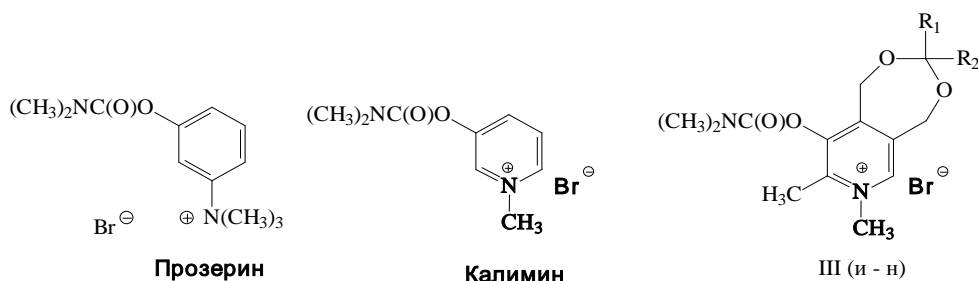
Рис. 9. Данные по подавлению роста бактерий растворами соединений II(е-и, м) и IV в водном диметилсульфоксиде (50 об. %).

Из приведенных данных следует, что полученные нами соединения оказывают бактериостатическое действие на некоторые штаммы микроорганизмов. В отличие от самого стрептоцида, для которого минимальная действующая концентрация превышает 100 мкг/мл, действующие концентрации приведенных препаратов достигают 0,1 мкг/мл, что сравнимо по величине с препаратами пенициллинового ряда. Пиридиновые производные сульфадиметоксина также обладают достаточно высокой активностью, тогда как он сам слабо влияет на рост штаммов возбудителей болезней.

## **6. Антихолинэстеразные свойства семичленных ацеталей пиридоксина.**

Ниже представлены данные по комплексному изучению антихолинэстеразной активности серии соединений III (и - н) *in vitro* и *in vivo*. В качестве реперных соединений использовали лекарственные препараты – прозерин и пиридостигмина бромид (калимин).

Исследование прозерина, калимина и серии бромметилированных карбамоилированных семичленных ацеталей пиридоксина *in vitro* проводили спектрофотометрически с использованием индофенилацетата в качестве субстрата.



На рис. 10 приведены результаты, полученные для условий необратимого ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы.

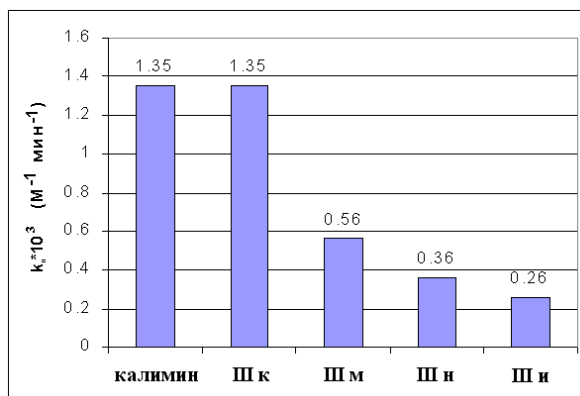


Рис.10. Величины бимолекулярных констант ( $k_2 \cdot 10^3$ ,  $\text{M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ ) необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы соединениями III (и - н) *in vitro*.

Можно сделать вывод, что производные ацеталей пиридоксина обладают весьма высокой антихолинэстеразной активностью, лишь немного уступающей активности лекарственного препарата калимина.

Антихолинэстеразная активность *in vivo* была изучена в ИОФХ им.А.Е.Арбузова РАН и приведена ниже на гистограмме.

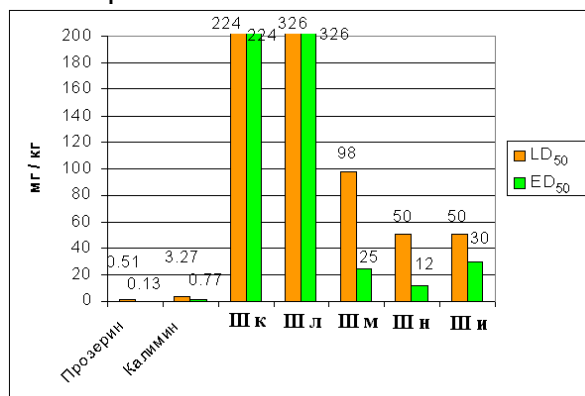


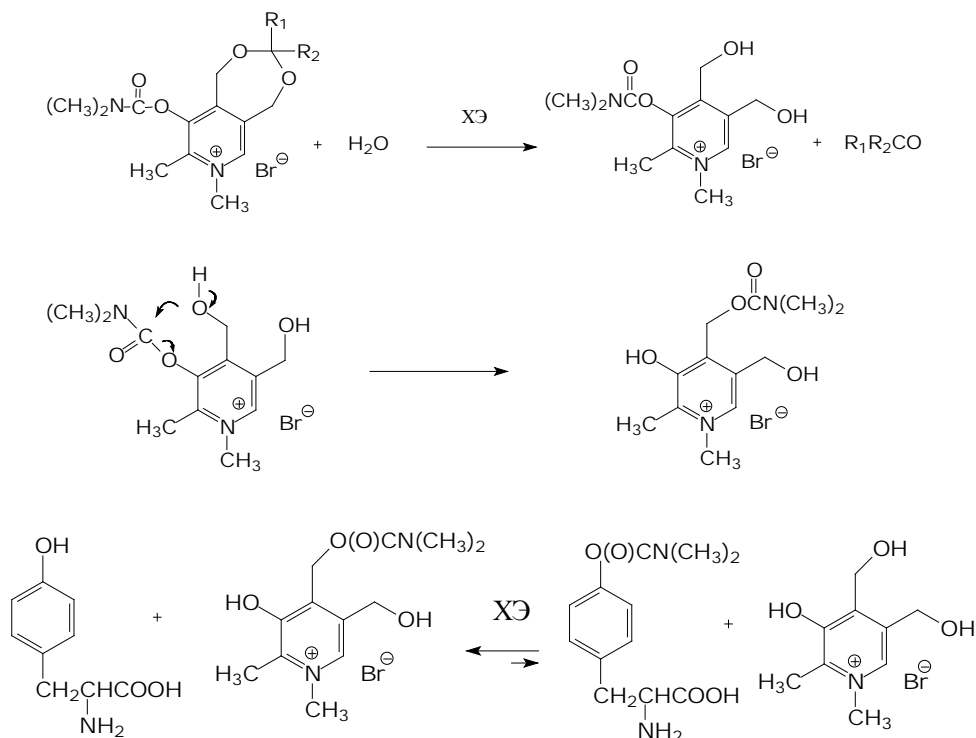
Рис.11. Сопоставительная с прозеринном и калимином антихолинэстеразная активность и токсичность соединений III (и - н) *in vivo* на мышах.

В случае трет-бутилзамещенного соединения III(н) отношение  $\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$  практически одинаково с аналогичным параметром калимина. Это обстоятельство весьма интересно и открывает перспективы для дальнейшего исследования химико-терапевтических свойств этого соединения. Из рис.11. также видна отчетливая картина влияния заместителей на антихолинэстеразные свойства соединений. Обращает на себя внимание тот факт, что в то время как *in vitro* все полученные вещества проявляют



активность, *in vivo* яркой антихолинэстеразной активностью обладают только три из пяти и прослеживается явная аналогия с гидролитической устойчивостью соединений.

Мы полагаем, что это связано с дополнительными процессами на поверхности фермента холинэстеразы за счет подключения процесса гидролиза ацетального цикла (соединения III к,л).



А именно, если стадии карбамоилирования фермента предшествует стадия гидролиза ацетального цикла, то в результате будет иметь место перегруппировка, при которой ацильный остаток переносится на  $C^1$ -гидроксиметильную группу. Подобный процесс описан в литературе и многократно наблюдался нами, когда мы пытались проводить реакции без защиты гидроксиметильных групп. Как следствие, процесс перекарбамоилирования с гидроксиметильной группы пиридоксина на гидроксил тирозина фермента термодинамически становится совершенно невыгодным и вещество утрачивает свою антихолинэстеразную активность. При обратной ситуации, в случае, когда карбамоилирование фермента протекает быстрее раскрытия ацетального цикла, вещество проявляет антихолинэстеразную активность.

Таким образом, проведенный блок исследований показал, что использование соединений III (и - н) представляет собой весьма ценный инструмент как для исследования фундаментальных аспектов ферментативных превращений, так и для разработки новых лекарственных препаратов.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.

1. Разработан удобный способ синтеза 3-R,R'-замещенных ацеталей пиридоксина. Синтезировано 47 новых производных сложных и простых эфиров ацеталей и кеталей пиридоксина, алкилированных аналогов, 6-аза-, окси-, аминоалкилзамещенных пиридоксинов.
2. По данным теоретического изучения 9-незамещенные семичленные ацетали и кетали являются конформационно неоднородными и сосуществуют в формах кресло и твист. При введении стерически загруженных заместителей, вследствие затрудненного вращения вокруг  $C_{Ar}-O$ ,  $C(O)-O$  связей из 16 стереоизомерных структур, возникающих в результате наличия трех элементов хиральности (стереогенный центр, конформационная стереогенная ось, спиральный тип) наиболее устойчивыми являются только 4 пары оптических антиподов ((ZRS (ZSR), ZSS (ZRR) для формы кресло и ZRM (ZSP), ZRP (ZSM) для твист-конформации). Е-конфигурация карбонильной группы по отношению к плоскости пиридинового цикла в газовой фазе менее благоприятна (на 2 - 4,8 ккал/моль) и отсутствует в кристаллическом состоянии.
3. По данным метода динамической ЯМР  $^1H$ -спектроскопии семичленный гетероцикл всех изученных 9-замещенных соединений является конформационно однородным. На основании расчетных данных сделан вывод, что такая впервые наблюдаемая "конформационная дискретность" обусловлена согласованностью внутримолекулярных движений ротора и семичленного гетероцикла. Для кетала, реализующегося в форме твист, имеют место два стереохимических превращения - процесс конформационной энантиотопомеризации и диастереотопомеризации. Для формала второй процесс не наблюдается, по крайней мере, при температурах выше 173 К. Все 3-монозамещенные ацетали реализуются в конформации кресло и при понижении температуры "вымораживаются" только атропоизомеры в шкале ЯМР.
4. На электронные переходы с межмолекулярным переносом заряда растворов серии иодметилированных производных ацеталей и кеталей пиридоксина в различных растворителях существенное влияние оказывают эффекты заместителей у ацетального атома углерода.
5. По данным порошковой ГВГ и РСА впервые установлена высокая гиперполяризуемость второго порядка кеталей пиридоксина, имеющих внутри- и надмолекулярный элемент хиральности спирального типа.
6. Изучение бактериостатической активности серии производных пиридоксина показало, что модификация в 6-положении ацеталей пиридоксина слабоактивными антибактериальными фрагментами приводит к существенному увеличению бактериостатической активности.
7. Антихолинэстеразная активность *iv vitro* и *in vivo* серии бромметилатов карбамоилированных ацеталей пиридоксина определяется удаленными от карбаматного фрагмента заместителями. Высказано предположение, что ацетил- и бутирилхолинэстераза способны катализировать гидролиз некоторых 1,3-диоксацикланов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Штырлин Ю.Г. Конформационные равновесия семи-, восьмичленных гетероциклических соединений и эффекты среды / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, П.А. Кикило, Г.Р. Шайхутдинова, А.С. Петухов, Е.Н. Климовицкий // Тез. I-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов. – Суздаль, 2000.– С. 424.
2. Федоренко В.Ю. Синтез и конформационный анализ семичленных ацеталей на основе витамина В<sub>6</sub> / В.Ю. Федоренко, А.С. Петухов, Ю.Г. Штырлин, А.Е. Климовицкий, Е.Н. Климовицкий // Тез. IX-ой Всероссийской конференции “Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов”. - Саратов, 2000. - С. 226-228.
3. Штырлин Ю.Г. Стереохимия сольватации. Электронные спектры поглощения растворов конформационно неоднородных семичленных ацеталей на основе витамина В<sub>6</sub> / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, А.С. Петухов, Е.Н. Климовицкий // Сборник научных трудов. - Казань, 2000. - С. 351-355.
4. Петухов А.С. Синтез, структура и оптические свойства конформеров семичленных ацеталей на основе витамина В<sub>6</sub> / А.С. Петухов, В.Ю. Федоренко, А.Д. Стрельник, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Тез. V-ой молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2002. - С. 348.
5. Штырлин Ю.Г. Конформеры и реакционная способность. Состояние вопроса / Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий, Р.М. Вафина, Г.Р. Шайхутдинова, В.Ю. Федоренко, Р.Н. Барышников, А.С. Петухов // Тез. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. - Казань, 2003. - С. 438.
6. Штырлин Ю.Г. Синтез и химическое поведение конформационно неоднородных производных витамина В<sub>6</sub> и 1,4-пиридазина / Ю.Г. Штырлин, В.Ю. Федоренко, Г.Р. Шайхутдинова, Р.М. Вафина, А.С. Петухов, Е.Н. Климовицкий // Тезисы доклада 1-ой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». - Москва, 2001. - Т.2. - С. 347.
7. Fedorenko V.Yu. Crystal structure of seven-membered acetals with furan and pyridine planar fragments / V.Yu.Fedorenko, J.F.Lodochnikova, A.S.Petukhov, O.N.Kataeva, I.A.Litvinov, Yu.G.Shtyrlin, E.N.Klimovitskii // J. Mol. Struct. - 2003. - V. 644. - P. 89 - 96.
8. Петухов А.С. Пространственная структура и свойства семичленных ацеталей пиридоксина / А.С. Петухов, В.Ю. Федоренко, А.Д. Стрельник, А.С. Талан, Ю.Г. Штырлин, Е.Н. Климовицкий // Тезисы доклада VII-й молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2004. - С.45.

Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.  
Формат 80x108<sub>1/16</sub>. Усл. печ. л. 1.0  
Уч.-изд. л. 1.25. Печать ризографическая.  
Тираж 100 экз. Заказ 025.

---

Отпечатано с готового оригинал – макета в типографии  
ООО “Олитех”  
420015, г. Казань, ул. Толстого, 15 (3-е здание КАИ)  
тел. 36-11-71